UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

Année 1973 THESE N° 90

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

ALIMI David, Georges
né le 22 janvier 1947 à AIN-BEIDA (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le.....

Les Infections Pulmonaires Atypiques à MYCOBACTERIUM XENOPEI

à

propos de deux nouvelles observations

PRESIDENT : Professeur Jacques LOEPER.

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

Année 1973 THESE N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

ALIMI David, Georges
né le 22 janvier 1947 à AIN-BEIDA (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le.....

Les Infections Pulmonaires Atypiques à MYCOBACTERIUM XENOPEI à propos de deux nouvelles observations

PRESIDENT : Professeur Jacques LOEPER.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

LES INFECTIONS PULMONAIRES ATYPIQUES

à

MYCOBACTERIUM XENOPEI

à

à propos de deux nouvelles observations.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

SERVICE DU PROFESSEUR JACQUES LOEPER

Clinique Médicale I

Hôpital de la Salpétrière - PARIS.

A MES PARENTS

AVEC AMOUR

QUI M'ONT AIDE A DEVENIR MEDECIN

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

A

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES LOEPER

PRESIDENT DE CETTE THESE.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

A

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES LOEPER

PRÉSIDENT DE CETTE THÈSE.

A

MONSIEUR LE DOCTEUR R. MOULIAS

QUI M'A

PRODIGUE SES CONSEILS

EN

TEMOIGNAGE DE MA RECONNAISSANCE.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

A

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GROSSET

A

MONSIEUR BOISVERT DE L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS

EN

TEMOIGNAGE DE MA RECONNAISSANCE.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

A

TOUS MES MAITRES,

QUI M'ONT ENSEIGNE LA MEDECINE,

AU COURS DE MON EXTERNAT :

Monsieur le Professeur Jacques LOEPER.

Monsieur le Professeur BROCARD.

Monsieur le Professeur MERCADIER.

Monsieur le Docteur GOLDSZAL.

Messieurs les Professeurs LAPLANE et DEROUESNE.

Monsieur le Professeur CERNEA.

EN

TEMOIGNAGE DE MA PROFONDE RECONNAISSANCE.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

SOMMAIRE

Introduction..... page 1

Description clinique des deux cas..... page 2

Définition des Mycobactérioses "atypiques"..... page 9

Historique..... page 10

Présence de Mycobactérium Xenopei dans la nature..... page 11

Position de Mycobactérium Xenopei dans la classification bactériologique..... page 12

Bactériologie..... page 16

Epidémiologie..... page 28

Discussion, Esquisse Nosographique, Clinique .. page 32

Conclusions..... page 38

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

INTRODUCTION

En pathologie respiratoire, les infections pulmonaires occupent une place prépondérante. De nombreux agents infectieux de virulence variée peuvent être mis en cause. C'est ainsi que les affections pulmonaires humaines à Mycobactéries dites atypiques, pour n'être ni Mycobactérium Tuberculosis, ni Mycobactérium Bovis, ni le Bacille de la Lèpre ; voient leur existence démontrée par de nombreux cas. En divers lieux du monde, et là où précisement l'endémie tuberculeuse connait la régression la plus sensible ; les Mycobactéries dites atypiques prennent en pathologie une place encore réduite, mais qui va croissante. Ici, parce qu'un laboratoire bien équipé, très averti du problème des Mycobactéries atypiques, a l'attention attirée par la moindre anomalie culturale. Là, parce que des cas de polyrésistance primaire, contrastant avec une symptomatologie clinique et radiologique évoquant à tout coup une tuberculose ; éveille l'intérêt devant l'évolution défavorable malgré la chimiothérapie antibacillaire.

Ainsi, de cette prise de conscience, bactériologique et clinique, nouvelle ; sont nées les Mycobactérioses de connaissance relativement récente ; plusieurs problèmes se posent à leur sujet : dissémination, endémie, porteurs de germes saprophytes, primo-infections biologiques inapparentes radiologiquement, contamination par le milieu, voire contamination interhumaine, thérapeutique etc...

Aujourd'hui bien individualisées ; les Mycobactéries sont classées en espèces bien définies par des caractères bactériologiques, biochimiques, enzymatiques, sérologiques et immunologiques propres.

Parmi les germes responsables de Mycobactérioses pulmonaires ; le MYCOBACTERIUM XENOPEI, découvert en 1959 par SCHWABACHER, des lésions cutanées d'un crapaud Sud Africain : le Xenopus Laenis, fait ici l'objet de cette étude ; à propos de deux nouvelles observations colligées dans le Service de Médecine de Monsieur le Professeur LOEPER à l'Hôpital de la SALPETRIERE. L'étude bactériologique ayant été faite par Monsieur le Professeur Agrégé GROSSET.

.../...

DESCRIPTION

CLINIQUE

DES

DEUX

CAS.

-I-I-I-I-I-I-I-I-I-

OBSERVATION A :

Monsieur P..., agé de 58 ans ; né à l'Ile de la Réunion ; Pharmacien ; est hospitalisé le 21 février 1973 dans le service, pour une fièvre isolée d'apparition récente, avec toux et expectoration muco-purulente et résistante à un traitement antibiotique (Pénicilline).

Cet homme qui a beaucoup vécu outre-mer, et qui a fait du paludisme, a présenté à l'âge de 24 ans, un pneumothorax spontané gauche dont on peut considérer qu'il était tuberculeux puisqu'un collapsus a été entretenu pendant six mois ; obtenant la stabilisation d'une tuberculose torpide du lobe supérieur droit.

Une rechute de son affection pulmonaire se serait manifestée en 1954. Le malade est alors traité par Streptomycine, Rimifon et pneumopéritoine pendant cinq mois. Les lésions pulmonaires se stabilisent alors de nouveau.

En mars 1972, fièvre, toux et expectoration muco-purulente font recommencer l'enquête et l'on retrouve à la radiographie pulmonaire des lésions torpides du sommet gauche constituées d'images crétacées fibreuses, plus ou moins homogènes, avec quelques clartées, siègeant très probablement dans le segment apical du lobe inférieur gauche, sous une coiffe pachypleurale dense.

Les tomographies confirment l'existence de clartés anfractueuses bien limitées, de l'extrême apex, reliées à la corne supérieure du hile par quelques tractus densifiés.

Un antécédent tuberculeux, vingt ans auparavant, avec modification des images radiologiques par rapport aux précédentes ; une vitesse de sédimentation à 56 la première heure, une fébricule, un amaigrissement de deux kilos, l'absence de leucocytose, des antistreptolysines normales, un culot urinaire normal, tout plaidait en faveur d'une rechute tuberculeuses qu'il fallait confirmer.

Des bacilloscopies avant et après bronchoscopie ont donc été pratiquées. Avant la bronchoscopie (qui ne montrait qu'un aspect inflammatoire diffus), les bacilloscopies étaient négatives.

.../...

Le 27 mars 1972, les examens directs après bronchoscopie montraient la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants. Les cultures et l'identification bactériologique, pratiquée par Monsieur le Professeur Agrégé GROSSET, montraient la responsabilité d'un MYCOBACTERIUM XENOPEI.

L'antibiogramme révèlait une résistance à l'INH, à la Streptomycine et au PAS et une sensibilité relative à la Rifampicine.

Devant cette résistance aux antibiotiques, le malade est mis à un traitement par Rifadine pendant six mois, permettant alors un bilan préopératoire complet en vue d'une exérèse pulmonaire. Les radiographies pratiquées pendant le traitement n'ont montré aucune amélioration, bien que de nouvelles bacilloscopies pratiquées d'avril à juillet 1972 soient restées négatives.

Le 22 novembre 1972, Monsieur P... subit une résection du culmen avec résection partielle du Nelson et décortication pulmonaire.

L'intervention s'est déroulée dans de bonnes conditions et les suites opératoires ont été simples, l'éventualité d'une thoracoplastie complémentaire restant envisagée.

L'histodiagnostic opératoire, pratiqué par Monsieur le Professeur CHOMETTE, révelait "une caverne chronique encore évolutive et des lésions fibro-caséeuses entièrement superposables à celles rencontrées dans les lésions tuberculeuses pulmonaires habituelles à Bacille de Koch".

La culture de la pièce opératoire, montrait après 56 jours d'étuve à 37° C, la présence de MYCOBACTERIUM XENOPEI.

Le 19 janvier 1973, Monsieur P... subit, comme prévu, une thoracoplastie complémentaire des 5è, 4è, 3è, 2è cotes du sommet gauche.

Un nouvel antibiogramme montrant une seule sensibilité à la Rifampicine, le malade sort en convalescence en bon état général, fonctionnel et local ; avec un traitement de 2 gélules par jour de Rifadine.

.../...

Le 27 mars 1972, les examens directs après bronchoscopie montraient la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants. Les cultures et l'identification bactériologique, pratiquée par Monsieur le Professeur Agrégé GROSSET, montraient la responsabilité d'un MYCOBACTERIUM XENOPEI.

L'antibiogramme révèlait une résistance à l'INH, à la Streptomycine et au PAS et une sensibilité relative à la Rifampicine.

Devant cette résistance aux antibiotiques, le malade est mis à un traitement par Rifadine pendant six mois, permettant alors un bilan préopératoire complet en vue d'une exérèse pulmonaire. Les radiographies pratiquées pendant le traitement n'ont montré aucune amélioration, bien que de nouvelles bacilloscopies pratiquées d'avril à juillet 1972 soient restées négatives.

Le 22 novembre 1972, Monsieur P... subit une résection du culmen avec résection partielle du Nelson et décortication pulmonaire.

L'intervention s'est déroulée dans de bonnes conditions et les suites opératoires ont été simples, l'éventualité d'une thoracoplastie complémentaire restant envisagée.

L'histodiagnostic opératoire, pratiqué par Monsieur le Professeur CHOMETTE, révelait "une caverne chronique encore évolutive et des lésions fibro-caséeuses entièrement superposables à celles rencontrées dans les lésions tuberculeuses pulmonaires habituelles à Bacille de Koch".

La culture de la pièce opératoire, montrait après 56 jours d'étuve à 37° C, la présence de MYCOBACTERIUM XENOPEI.

Le 19 janvier 1973, Monsieur P... subit, comme prévu, une thoracoplastie complémentaire des 5è, 4è, 3è, 2è cotes du sommet gauche.

Un nouvel antibiogramme montrant une seule sensibilité à la Rifampicine, le malade sort en convalescence en bon état général, fonctionnel et local ; avec un traitement de 2 gélules par jour de Rifadine.

.../...

OBSERVATION B :

Madame P..., 65 ans, Aide-Ménagère, est hospitalisée dans le service, en avril 1972 pour un épisode de surinfection d'une bronchite chronique ancienne, avec emphysème, retentissement cardiaque droit et insuffisance respiratoire avec déficit de 60 % de la capacité vitale.

La radiographie pulmonaire montre au niveau du sommet gauche ; l'existence d'une image claire bien bordée, en situation sous pleurale de l'extrême apex et la présence de quelques images bulleules de la région sus-claviculaire.

La discussion étiologique se faisait entre une bulle emphysémateuse et une géode tuberculeuse dont l'évolutivité n'était pas évidente :

vitesse de sédimentation à 2 à la première heure, mais existence d'une polyglabulie ;

petite fébricule à 37,5° C, mais surinfection bronchique.

Des bacilloscopies sont pratiquées, et la malade sort, en attendant le résultat des cultures en cours.

Ces dernières étaient négatives au 30ème jour, mais au 60ème jour, étaient mises en évidence par Monsieur le Professeur GROSSET, des colonies minuscules, pigmentées en jaune, faites de bacilles ayant la morphologie caractéristique de MYCOBACTERIUM XENOPEI.

Les trois bacilloscopies pratiquées en avril se révèlaient alors positives en juin, soit deux mois après.

Un antibiogramme est pratiqué, qui montre une résistance du germe aux antibiotiques suivants : INH, PAS, Rifampicine, Ethambutol et une sensibilité à la Streptomycine et au Trécator.

Des intra-dermo-réactions à la sensitine spécifique XENOPEI ; comparativement à la tuberculine, ont été pratiquées en injectant 0,1 ml sur chaque avant bras. On constate qu'à la 48ème heure, la réaction est négative et qu'à la 72ème heure, on obtient une réaction erythémateuse de 2cm de diamètre non indivisée, du coté XENOPEI, et négative du coté témoin.

.../...

Les images radiologiques restant inchangées, l'état respiratoire de la malade contre-indiquant une intervention chirurgicale, on se décidait de laisser sortir la malade avec la prescription d'une chimiothérapie au Trécator pendant six mois.

DEFINITION DES MYCOBACTERIOSES "ATYPIQUES".

L'importance accordée récemment au problème des Mycobactérioses pulmonaires dites atypiques; impose de les définir.

Les Mycobactérioses sont des infections pulmonaires ou non ; provoquées chez l'homme par des Mycobactéries autr que les bacilles tuberculeux humains ou bovins et le bacille de la lèpre.

Autrefois qualifiées de manière imprécise ou erronée d'"atypiques", d'"anonymes", de "para-tuberculeux", de "non-classées", voire de "saprophytes", les Mycobactérioses humaines, grâce aux progrès considérables de la recherche bactériologique, au cours de la dernière decennie ; conduisant au démembrement du concept désuet de "Mycobactéries atypiques" ; sont devenues une Entite pathologique nouvelle certaine.

HISTORIQUE

L'intervention des Mycobactéries autres que les bacilles tuberculeux humains ou bovins dans certains processus infectieus humains a été évoquée dès le début du siècle par GRETHE, chez un malade atteint de cystite ; par OPHULS au cours d'un abcès sous-cutané ; par LIPSCHUTZ dans certaines formes de tuberculose cutanée.

En 1920 et 1936, dans les éditions de son livre sur "l'infection bacillaire et la Tuberculose" ; CALMETTE consacrait un chapitre à cet aspect particulier de la pathologie mycobactérienne.

D'après DEVULDER et TACQUET, des observations d'infection à bacilles dits para-tuberculeux ont été décrites, en pathologie respiratoire par BEAVEN et BAYNE-JONES en 1930, VALTIS, PAISSEAU et VAN-DEMSE en 1932, PINNER en 1935, MEYER en 1935, NEGRE en 1939, BALDWIN en 1942, CORY en 1945, et en "pathologie extra-thoracique" par GOBETTE en 1918, SAENZ et GERRA en 1931, SALVAZES, le CHUITON et LAPORTE, BOCQUET en 1934, DEBRE et Coll en 1935, Armand DELILLE en 1936, DA-COSTA CRUZ en 1938 et LAPORTE en 1940.

En 1953, BUHLER et POLLAK rapportent une observation d'infection pulmonaire chronique à bacilles atypiques pigmentés en jaune orangé et dénués de pouvoir pathogène pour le cabaye. Ils attirent ainsi l'attention des cliniciens et des bactériologiqtes sur cette pathologie méconnue.

Quelques années plus tard en 1959, tandis que RUNYON élabore aux Etats-Unis, un premier essai de classification des Mycobactéries "atypiques" ; PENSO en Italie, propose le terme de Mycobactériose et distingue les formes pulmonaires, ganglionnaires, urinaires et cutanées de cette affection.

Les recherches effectuées aux Instituts Pasteur de Paris et de Lille depuis 1959, confirment l'importance de cette entité pathologique nouvelle, dont la fréquence croissante, dans de nombreux pays, les difficultés thérapeutiques et les particularités épidémiologiques ont suscité depuis une décennie un regain d'intérêt.

.../...

PRESENCE DE MYCOBACTERIUM XENOPEI DANS LA NATURE

MYCOBACTERIUM XENOPEI fut isolé pour la première fois par SCHWABACHER et ELKAN en 1959, des lésions cutanées granulomateuses d'un crapaud Sud-Africain : Le Xenopus Laevis.

Déjà KUSTER en 1905, avait isolé à partir d'une grenouille : un B.A.A.R., mais non identifié et qu'il estimait être pathogène.

TISON, DEVULDER et TACQUET l'ont trouvé une fois dans les eaux de piscine et une fois dans des eaux usagées d'origine hospitalière.

Jamais la Mycobactériose ne fut observée chez des oiseaux de mer, bien que certains d'entre eux avaient été soupçonnés d'être des réservoirs de germes, pouvant alors faire de cette Mycobactériose une Anthropozoonose.

Récemment, JARNAGIN, RICHARDS, MUHM et ELLIS ont réussi à isoler à partir de ganglions lymphatiques mésentériques d'un porc de six mois, des bacilles B.A.A.R. qui se révèlèrent être du MYCOBACTERIUM XENOPEI.

Plus récemment encore, VIALLIER, dans une étude épidémiologique faite à Lille, trace une esquisse plus générale de l'origine des Mycobactéries : les poussières, les terres, les eaux courantes et stagnantes, les excréments de nombreux animaux, peuvent en contenir. Par contre, aucune Mycobactérie n'a été retrouvée chez des insectes ; excepté le cafard (hébergeant Mycobactérium Aquae et Avium).

J.M. VIALLIER fait à ce sujet plusieurs remarques : les souches isolées dans la nature sont "sauvages" car si elles rentrent dans un cadre spécifique pour un ensemble de caractères, l'existence de discordances engendre une certaine hésitation ; VIALLIER pense qu'il s'agit probablement d'espèces nouvelles qui restent à étudier et à décrire. A ce propos, on peut discuter le rôle éventuel de virus parasitant une espèce déterminée et déviant son métabolisme vers une pathogénicité anormale.

Il existe un certain nombre de maladies animales dues à des Mycobactéries, qui rentrent finalement dans le grand groupe des Anthropozoonoses, et on peut se demander si elles ne sont pas à l'origine de contamination pour les Mycobactéries humaines. C'est par exemple, le cas de la Thélite nodulaire tuberculoïde de la vache laitière.

Quoiqu'il en soit, l'habitat habituel de MYCOBACTERIUM XENOPEI reste mystérieux.

POSITION DE MYCOBACTERIUM XENOPEI DANS LA CLASSIFICATION BACTERIOLOGIQUE.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Au sein du genre Mycobactérium défini par LEHMANN et NEUMANN en 1896, RUNYON en 1959 distinguait à coté de Mycobactérium Tuberculosis, Mycobactérium Bovis et Mycobactérium Leprae, quatre groupes de bacilles différenciés par leurs seuls caractères de pigmentation et de vitesse de croissance : les Mycobactéries "photochromogènes", "Scotochromogènes", "non chromogènes" et à "croissance rapide".

MYCOBACTERIUM XENOPEI dénommé par MARKS : Mycobactérium Littorale était classé par RUNYON lui-même dans le groupe III, malgré sa pigmentation qui le diffère des autres. Ainsi, pour le bactériologiste, les caractères, scotochromogène , thermophile, dysgonique étaient ceux de MYCOBACTERIUM XENOPEI.

En 1959, un étude par taxonomie numérique faite à l'Institut Pasteur de Paris, par M.M. J. BRETEY et H. BOISVERT, rapprochait MYCOBACTERIUM XENOPEI du groupe Mycobactérium Aquae et Scrofulacéum ; eux-mêmes inclus dans le groupe III de RUNYON, ce qui confirmait la première classification.

Mais, depuis lors, de multiples recherches internationales ont permis progressivement de souligner le caractère artificiel de ce premier essai de classification des Mycobactéries dites atypiques.

Des études bactériologiques, biochimiques, enzymatiques, sérologiques et immunologiques ont en effet, abouti à la définition précise d'espèces mycobactériennes dont les caractères fondamentaux sont aujourd'hui connus.

C'est ainsi qu'en Belgique, PATTYN et PORTAELS, dans une récente étude (1972), proposent une classification nouvelle des Mycobactéries dites atypiques, basée sur leur pouvoir pathogène ou non et sur leur vitesse de pousse :

Espèces à pousse lente :

Mycobactérium Tuberculosis, Bovis, Ulcérans, Microti, Kansasii, Scrofulacéum, Gordonae, Flavescens, MYCOBACTERIUM XENOPEI, Avium, Intracellulare, Gastri, Tenuae, Novum non Chromogenicum.

Espèces à pousse rapide :

Mycobactérium Ranae, Chelonei, Smegmatis, Phlei, Vaccae, Parafortuitum, Dreinhoferi, Marinum.

Espèces saprophytes :

Mycobactérium Flavescens, Gastri, Dreinhoferi, non Chromogénicum, Tenae, Novum, Triviale, Smegmatis, Phlei, Vaccae, Parafortuitum, Aurum, Gordonae.

Espèces pathogènes ou susceptibles de : être :

Mycobactérium T b rculosis, Bovis, Microti (bien qu'utilisé comme vaccin antituberculeux), Ulcérans, Kansasii, Scrofulaceum, Avium, Brunense, Intracellulare (ou Bacille de Battey), XENOPEI, Marinum, Kanae, Cheloni.

Nous voyons donc au terme de cette longue énumération, que sont actuellement dénombrée quelques 23 espèces Mycobactériales "atypiques" et que le germe MYCOBACTERIUM XENOPEI possède les caractères :

"pousse lente" et "pathogène".

BACTERIOLOGIE.

-:-:-:-:-:-:-:-

EXAMEN DIRECT

Il est rare qu'à l'examen optique direct, la seule observation de "bacilles acido-alcoolo-résistants", puisse d'emblée attirer l'attention sur le MYCOBACTERIUM XENOPEI.

CARACTERES DIFFERENTIELS DES MICOBACTERIES DITES "ATYPIQUES"

Certains caractères bactériologiques culturaux (pigmentation, rapidité de végétation et température optimale de croissance des colonies), incitent le bactériologiste à distinguer d'emblée, les mycobactéries "atypiques", des classiques bacilles tuberculeux humains ou bovins.

Aucun de ces caractères ne permet cependant d'identifier sans réserve, une espèce mycobactérienne, que les colonies soient Scotochromogènes (d'emblée pigmentée en jaune à l'obscurité de l'étuve) ; non chromogènes (de pigmentation blanc ou blanc jaunâtre) ; photochromogènes (pigmentation en orange après exposition à la lumière) ; à croissance rapide (10 jours environ) ; ou à végétation optimale à des températures élevées (45° ou 52° C).

Deux tests fondamentaux permettent de distinguer avec précision les bacilles tuberculeux ou bovins ; sensibles à l'isionazide et les Mycobactéries d'autres espèces.

- La détermination de la sensibilité à 10 µg/ml de T.C.H. (Hydrazide de l'acide thiophène 2 - Carboxylique) ; les bacilles bovins sensibles à l'isionazide se distinguant des bacilles humains sensibles à l'isionazide et des Mycobactéries "atypiques", par leur franche sensibilité à ce produit (Bönicke).

- La recherche de production d'acide nicotinique (test de la Niacine de Konno) ; les bacilles humains se distinguant des bacilles bovins et des Mycobactéries "atypiques" par leur aptitude à élaborer de fortes quantités de cet acide.

CULTURE ET MORPHOLOGIE DES MYCOBACTRIUMS XENOPEI.

A l'isolement sur milieu de LOWENSTEIN-JENSEN, ensemencé à 10^{-4} mg de germes, on obtient en un à trois mois (plus précocement sur milieu de Coletsos), des colonies petites, saillantes, hémisphériques, lisses, se pigmentant avec l'âge, en jaune jonquille ou jaune orangé, aussi bien à l'obscurité qu'à la lumière.

.../...

Ces colonies thermophiles, dysgoniques, scotochromogènes apparaissent en 40 jours à 30° C ; en 28 jours à 37° C ; en 18 jours à 45° C. Mais, 42° C semble la température optima de croissance. Les colonies ne poussent pas à 22° C même après un an.

Elles sont constituées de bacilles longs et fins de 6 à 10 μ de longueur, dispersés ou en amas laches, de forme granuleuse ou à extrémités en massue.

Sur milieu de Dubos Gélosé, on obtient un aspect en oursin, que RUNYON avait qualifié d'Hyphes aériennes, évoquant une Nocardia.

MYCOBACTERIUM XENOPEI se développe en gélose profonde, selon Lëbek à 10 mm et plus de la surface à l'instar de Mycobactérium Bovis.

BIOCHIMIE ET ENZYMOLOGIE

Plusieurs tests biochimiques ou enzymatiques permettent de préciser le diagnostic d'espèce : recherche des activités catalasique, peroxydasique, lipasique (ANDREJEW, GERNEZ-RIEUX et TACQUET), recherche des activités amidasiques (Bönicke), étude de la transformation des nitrates en nitrites (VIRTANEN, TACQUET et Coll.) et de la dégradation du citrate de fer ammoniacal (TISON et Coll.), détermination des activités β galactosidasique (TACQUET et Coll.), peptidasique (TACQUET, GUILLAUME, PLANCOT), arylsulfatasique (TARSHIS, KUBICA, WAYNE), étude de la fermentation des hydrates de carbone (GORDON et MUHM), étude de la sensibilité aux Mycobactériophages (JANNICE, GUNNELS et Joseph BATES).

En ce qui concerne le MYCOBACTERIUM XENOPEI, les caractères sont :

- Niacine test négatif,
- Absence de péroxydase,
- Activité catalasique faible, se conservant à 70° C,
- Réduction des nitrates douteuse et négative, mais pouvant être masquée par celle des nitrites,
- Arysulfatase assez souvent positive,
- Uréase nulle,
- Tween 80 nulle,
- Formation de cordes serpentines négative.

.../...

TROIS METHODES IMMUNOLOGIQUES DE TAXONOMIE MYCOBACTERIENNE :

peuvent être employées dans les laboratoires hautement spécialisés :

- Etude des réactions aux sensitines extraites de Mycobactéries atypiques (Magnusson, Worthington).

- Techniques d'immuno-diffusion-précipitation ou d'immuno-électrophorèse (Ouchterlony, Norlin).

- Techniques d'agglutination bactérienne (Schaefer), de fixation du complément ou d'immuno-fluorescence (Tacquet, Debruyne, Devulder).

L'infection pulmonaire à MYCOBACTERIUM XENOPEI provoque l'apparition de sérum spécifique de cette espèce.

En double diffusion en gélose ; BECK et STANFORD, étudiant 14 souches de MYCOBACTERIUM XENOPEI, en comparaison avec d'autres espèces de Mycobactéries (Mycobactérium Tuberculosis, Bovis, Avium, Scrofulaceum) observant 10 lignes de réactions antigène-anticorps :

- Cinq sont communes à toutes les espèces.

- Une est propre à Mycobactérium Tuberculosis et Bovis.

- Quatre sont spécifiques de MYCOBACTERIUM XENOPEI.

L'analyse chromatographique des lipides montre, d'autre part, un spectre caractéristique de MYCOBACTERIUM XENOPEI.

Le tableau suivant, emprunté à une publication très récente du Professeur A. TACQUET, du Service des Mycobactéries de l'Institut Pasteur de Lille, résume les caractères bactériologiques des différentes espèces mycobactériennes.

.../...

(1) Sauf variétés alluine et Aurantiacum.

(2) Sauf souches INH résistantes.

(3) Code : 1 : Acétamide, 2 : Benzamide, 3 : urée, 4 : isonicotinamide,
5 : nicotinamide, 6 : pyrozinamide, 7 : salyciamide, 8 : allantoïne
9 : succinamide, 10 : mafonamide.

(4) R : réduction - NR : non réduction.

(5) : Existence de sérums spécifiques de cette espèce (après saturation).

Principales Espèces	Myc... Tuberculosis.	Myc... Bovis	Myc... Aquae I Myc.. Gordonae	Myc... Aquae II	Myc... Kansasii	MYC... XENOPEI	Myc... Avium	Myc... Intracellulare	Myc... Scrofulaceum	Myc... Marinum	Myc... Minetti
Pigments	- 37°C	- 37°C	Scoto 22°C	Scoto 22°C	Photo (1) 37°C	Scoto 42°C	- scoto 40°C	- 37°C	Scoto 37°C	Photo 30°C	- 35°C
T.C.H.	+	- (2)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Niacine	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Code (3) Amidasique	3,5,6	3	3	O	3,5		5,6		3,5,6	3,5,6,8	1,3,5,6,8
Catalase non chauffée	++	++	++	++	++	++	+ ou	++	++	+++	+++
chauffée	-	-	++	++	++	++	+++	++	++	+++	+++
Nitrates (4) Emulsion	R	NR	NR	NR	R	NR	NR	NR	NR	NR	NR
En croissance	R	NR	R	R	~	R	R	R	R	R	R ±
Nitrites (4) en croissance	N.R	NR	~	~	~	R	R	R	~	NR	R ±
Citrates de fer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Galactosidase	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Tests complémentaires	arylsul fatase -	arylsul fatase +	Nbx H de C +	Hdb C -	Lipase +++	Arylsul fatase +	arylsul fatase -	arylsul fatase +	+	-	
Sérologie (5) Agglutination	▽	▽		▽	▽	▽	▽	▽	▽	▽	▽
Fixation C'	▽	▽		▽	▽	▽	▽	▽	▽	▽	▽
Immunofluorescence											

ALLERGIE

Dans tous les cas où une affection pulmonaire à MYCOBACTERIUM XENOPEI sera soupçonnée, il conviendra d'étayer le diagnostic par des examens allergologiques (recherche d'anticorps sériques anti-microbiens et réactions cutanées aux tuberculines P.P.D. "Purified Protein Derivative" ou sensitines ; mise au point aux Etats Unis par EDWARDS et PALMER ; au Statens Serum Institute de Copenhague par MAGNUSSON et à l'Institut Pasteur de Paris par BRETEY et Boisvert).

Dans une enquête allergologique régionale sur les Mycobactéries effectuée entre 1960 et 1969 dans le Laboratoire Central des Hôpitaux du Havre, par J. DESBORDES et G. FOUYE, 558 testogrammes MYCOBACTERIUM XENOPEI ont été étudiés.

La technique employée fut L.I.D.R. de MANTOUX avec pour terme de comparaison la souche RT 23 (5 UI) ; la tuberculine IP 48 à 10 U et les dosages correspondants des sensitines mycobactériennes (0,1 g/ 1/10 ml) avec tween 80.

Il ressort de cette étude que : double lecture à deux jours et quatre jours, appréciction exacte de l'érythème, la papule, la zone phylctenulaire, sont des critères indispensables de validité des résultats. Ainsi, fut observée :

une croissance régulière du nombre des cultures positives à MYCOBACTERIUM XENOPEI, en fonction de l'importance de la réaction cutanée à la sensitine spécifique.

22 % d'absence totale de réaction croisée entre MYCOBACTERIUM XENOPEI et Tuberculosis.

La rareté des réaction significativement positive à diverses sensitines, autres que la P.P.D. de MYCOBACTERIUM XENOPEI.

des sujets, une première fois XENOPEI = 0, tuberculine = + ont été trouvés ultérieurement X = T après passage en milieu contaminé ; la réaction à la tuberculine ayant conservé la même dimension de papule, s'agissant là très probablement d'un "virage" pour MYCOBACTERIUM XENOPEI.

Enfin que le rôle de MYCOBACTERIUM XENOPEI comme agent infectant, pour une population générale, pouvait être estimé à environ 15 %. On peut se demander à ce propos, s'il ne s'agit pas là d'un stade primaire de cette mycobactériose, et que l'existence de pneumopathies

aigues fébriles, concomittament avec l'émission de germes, traduirait le passage du stade saprophyte au stade infectant, sous l'influence des conditions ainsi crées chez ce germe thermophile.

Donc l'étude de l'allergie à la sensitine spécifique de MYCOBACTERIUM XENOPEI chez un malade atteint d'une infection pulmonaire permet au clinicien d'affirmer avec plus de sureté le rôle étiologique de MYCOBACTERIUM XENOPEI.

TYPAGE BACTERIOPHAGIQUE

Aux U.S.A., JANICE, GURNNELS, Joseph BATES, très récemment (1972) ont mis au point une stratégie de laboratoire, pour l'identification différentielle de MYCOBACTERIUM XENOPEI, par une méthode de typage bactériophagique de l'espèce. Grâce à une meilleure identification en laboratoire, l'importance de ce germe en tant que pathogène pulmonaire pourra mieux être appréciée.

29 souches de MYCOBACTERIUM XENOPEI, provenant de cinq pays différents (U.S.A.7, G.B. 8, France 10, Dannemark 3, Allemagne 1) ont été étudiés.

En vue de la lysotopie, les souches furent cultivées en milieu "Middle Brook 7h 9" modifiées et étalées sur Agar de DUBOS modifiée ; afin d'isoler le phage lytique pour l'espèce. 46 mycobactériophages lytiques furent ajoutés. Seuls, ceux produisant des lyses confluentes furent testés au test de dilution permettant l'isolement de Mutants-Phages.

Il ressort de cette très intéressante étude, que trois phages mutants X3, X15, X18 furent lytiques pour 22 des 29 souches de MYCOBACTERIUM XENOPEI et subdivisèrent l'espèce en quatre types distincts désignés arbitrairement A, B, C, D.

Des sept souches qui résistèrent à la lysophagie, une aurait été isolée d'un porc aux U.S.A. et les six autres en Angleterre.

Le typage du phage des souches de MYCOBACTERIUM XENOPEI n'est pas en relation avec la sensibilité aux médicaments, la pathogénicité, ni l'origine géographique. Mais seul spécifique de l'espèce MYCOBACTERIUM XENOPEI, s'ajoutant ainsi aux autres méthodes d'identification bactériologique de ce germe.

.../...

POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL ET ANTIBIOGRAMME

L'étude du pouvoir pathogène expérimental et de la sensibilité aux substances antibacillaires, contribue à préciser un diagnostic d'espèce en fait étayé par les tests biochimiques et sérologiques précédemment décrits. Les agents des Mycobactérioses humaines présentent une faible sensibilité naturelle à la plus part des substances antibacillaires. Entre toutes les espèces connues, Mycobactérium Kansasii est celle qui comporte le plus grand nombre de souches sensibles. Des travaux récents ont établi l'habituelle activité anti-mycobactérienne de la cyclosérine et souligné les très remarquables propriétés bactériostatiques de la Rifampicine sur de nombreuses souches de Mycobactéries pathogènes pour l'homme.

En ce qui concerne le MYCOBACTERIUM XENOPEI, il ne provoque pas de lésion chez le lapin, donne des lésions pulmonaires chez la souris et des adénopathies chez le cobaye, à condition que ce dernier ait été inoculé par voie intra-médiastinale. Si le cobaye est inoculé par voie hypodermique, le germe n'est pas pathogène très souvent. Certaines souches tuent la poule chez laquelle on retrouve parfois des granulations hépatospéniques et des bacilles sur frottis.

La pluspart des souches de MYCOBACTERIUM XENOPEI présentent :

une sensibilité constante : à l'Ethionamide et au Prothionamide, à la Cyclosérine, à la Kanamycine.

fréquente : à la Viomycine,

variable : à la Streptomycine, au P.A.S. au P.Z.A., à la Capréomycine.

une résistance ou une très faible sensibilité à l'I.N.H.,

une résistance habituelle à l'Ethambutol, à la Rifampicine,

une résistance constante au TB1 et au T.C.H. (Hydrozide de l'acide thiophène 2 Carboxylique).

Par ailleurs, les tests de sensibilité pratiquée vis à vis des antibiotiques banaux montrent :

une sensibilité vis à vis de l'Erythromycine et du Sultirène,

une résistance vis à vis de la Tétracycline, Gentamycine, Colimycine, Chloramphénicol, Kéflin, Staphylomycine, Fucidine.

En fait, toutes ces données sont parfaitement relatives et, pour un malade donné, seule l'analyse propre de la souche considérée, permet la tactique thérapeutique.

La preuve en est que pour le malade de l'Observation A, l'antibiogramme ne révèlait qu'une sensibilité relative à la Rifampicine ; quant à la deuxième patiente, le MYCOBACTERIUM XENOPEI responsable était résistant à la Rifampicine et sensible à la Streptomycine et au Trécator.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Les lésions pulmonaires déterminées par l'infection à MYCOBACTERIUM XENOPEI, sont strictement identiques à celles occasionnées par une tuberculose pulmonaire excavée à Bacille de Koch.

Cependant, de rares auteurs ont observé, en cas de Mycobactériose, une hypertrophie des cellules de Langhans et une abondance de corps astéroïdes et de corps de Schaumann.

L'étude histologique de la pièce opératoire du malade de l'Observation A, montre : "une caverne faite d'une lésion chronique de morphologie entièrement superposable à une caverne tuberculeuse ancienne ; mais encore évolutive. Elle comporte un liseré granulomateux avec cellules épithélioïdes, plasmodes de Langhans et cellules inflammatoires diverses". Dans ce cas donc, aussi, la différence avec une lésion tuberculeuse est inexistante.

Les deux tableaux suivants résument d'après TACQUET ; le pouvoir pathogène expérimental et l'activité "in vitro" des substances anti-bacillaires, de différentes espèces mycobactériennes.

.../...

POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL DES ESPECES MYCOBACTERIENNES D'APRES TACQUET

-:-:-:-:-:-:-:-

Espèces mycobactériennes	Cobaye O,O1 mg inoculation sous cutanée	Lapin O,1 mg inoculation intra veineuse	Souris O,O1 mg inoculation intra veineuse	Poule 1 mg inoculation intra-veineuse
Myc. Tuberculosis souches "sauvages"	+++	-	+++	-
Myc. Bovis, souches "sauvages"	+++	++++	+++	-
B.C.G.	-	-	-	-
Myc. Tuberculosis ou Bovis INH résistants (5 g)	+ - tuberculose régressive	+ - (1) tuberculose régressive	++	-
Myc. Kansasii	-	-	+++ (poumons, reins)	-
Myc. Avium	-	+ (type Yersin)	0	+++ (type Yersin)
Myc. intra-cellulare	- (2)	-	-	-
MYC. XENOPEI	-	-	-	±
Myc. Marinum Myc. Ulcérans	-	-	++ lésions cutanées queue et pattes	-
Myc Tenae Myc Gastri Myc Scrofulaceum Myc Aquae Myc Minetti Myc Phlei Myc Smegmatis	-	-	- (3)	-

(1) si bacilles bovins

(2) Lésions ostéo-articulcires tardives

(3) Septicémie avec 1 mg I.V.

ACTIVITE "IN VITRO" DES SUBSTANCES ANTIBACILLAIRES SUR DIFFERENTES ESPECES MYCOBACTERIENNES RESPONSABLES DE MYCOBACTERIOSES HUMAINES, d'après TACQUET.

-:-:-:-:-:-:-:-

Substances antibacillaires	Myc... Avium et intracellulare	Myc... Kansasii	MYC... XENOPEI	Myc... Scrofulaceum et Aquae	Myc... Minetti et Fortuitum
Isoniazide	-	± à ++	++	-	-
Streptomycine	-	-	++	-	-
Ethionamide (1314)	+	+++	+++	++	-
Prothionamide (1321)	+	+++	+++	++	-
Ethambutol	-	-	++	± ou -	-
Rifampicine	++	+++	+	+++	-
P.A.S.	-	-	+	-	-
Cyclosérine	++	+++	+++	++	-
Viomycine	-	-	+	++	-
Kanamycine	+	-	+++	-	-
Thiocorhanilide	-	+++	-	++	-
Thiosémicarbozone (Tb1)	+	+++	-	++	-

(Les signes + à +++ traduisent la fréquence avec laquelle les souches étudiées, se sont avérées sensibles aux antibiotiques).

IMPLICATIONS PRATIQUES DES DONNEES BACTERIOLOGIQUES

Il faut souligner la difficulté de mise en évidence, les recherches directes étant rarement positives. La lenteur de pousse de la pluspart des Mycobactéries et notamment de MYCOBACTERIUM XENOPEI retarde le diagnostic étiologique précis et l'antibiogramme. Les cultures sur milieu de LOWENSTEIN-JENSEN étant conservées à 37° C, un délai d'observation minimum de trois mois est indispensable si l'on ne veut pas méconnaitre la présence du MYCOBACTERIUM XENOPEI dans les produits ensemencés. On s'apercevra alors peut être que cette maladie est plus fréquente qu'il ne paraît.

D'autre part, le traitement de ces pneumopathies doit exclure de façon formelle l'usage de médicaments considérés comme majeurs en tuberculose humaine : RIFAMPICINE, I.N.H., ETHAMBUTOL, P.A.S. ; par contre, il existe une association thérapeutique valable qui doit être essayé pendant un temps suffisamment long avant d'envisager un autre mode thérapeutique, ce sont :

KANAMYCINE ou STREPTOMYCINE, CYCLOSERINE, ETHIONAMIDE et aussi ERYTHROMYCINE.

EPIDEMIOLOGIE

-:-:-:-:-:-:-:-

Les mycobactéries atypiques sont finalement souvent considérées responsables de toute une série d'affections, pulmonaires en particulier. Et, comme le notait PRIGNOT en 1968, certaines mycobactéries étant très répandues dans la nature ; il n'est pas étonnant qu'on puisse les retrouv dans l'expectoration ou les produits de tubage gastrique, sans que, pour autar une signification pathologique leur soit attribuée.

Ces problèmes sont mis à l'ordre du jour par l'existence de pullulations mycobactériennes de topographie régionale ou nationale à des échelons divers.

Germes de l'hospitalisme, fréquemment isolés de la nature, l mycobactéries se rencontrent aussi chez l'animal ; simples saprophytes ou agents infectieux.

Les enquêtes internationales les plus récentes (GERNEZ-RIEUX et Coll, MEISSNER) révèlent de considérables variations géographiqu dans la fréquence de l'isolement de Mycobactéries 'atypiques" chez l'homme.

C'est aux Etats-Unis que le plus grand nombre de souches est isolé : en 1952, 1 % des 1 400 malades tuberculeux admis au Battey State Hospital de Rome (Georgie), étaient atteints de Mycobactérioses pulmonaires à XENOPEI. Ce diagnostic était porté en 1958 à Chicago par LESTER et Coll dans 32 % des 929 cas de "tuberculose" relatés, et en 1962 par WOODWARD et HUNTER, dans 40 % des cas de "tuberculose" pulmonaire. Une enquête de Veterans Administration a permit à BATES de colliger de 1963 à 1965, 199 ca de Mycobactériose respiratoire . En 1967, CHAPMAN estimait que 30 % des tuberculeux pulmonaires de la région de Dallas au Texas étaient infectés par ces mycobactéries. En 1969, JOHANSON colligeait 99 de ces observations réunies au Woodlawn Hospital de Dallas de 1957 à 1967.

En Afrique, où les Mycobactérioses sont fréquemment cutanée ou ganglionnaires, ZYKOV a précisé en 1967 que 1,9 % des 18 568 souches isolées de 1961 à 1964 dans des produits d'expectoration étaient des Mycobac-téries "atypiques". A l'Institut Pasteur de Dakar, la même année, CASTETS et BOIRON ont identifié ces germes dans 4,2 % des cas de tuberculose.

En Australie, KOVACS en 1962 et DAVEY en 1967 ont successivement souligné la fréquence croissante des Mycobactérioses respiratoires et l'évidente prévalence des infections à Mycobactérium Intracellular et à MYCOBACTERIUM XENOPEI.

.../...

Au Japon, YAMAMOTO a colligé 102 cas de Mycobactériose pulmonaire de 1955 à 1965.

En Europe, de nombreuses observations d'infections à Mycobactéries dites atypiques ont été rapportées, notamment en Allemagne Fédérale par MEISSNER (80 cas de 1958 à 1967), en République Démocratique Allemande par FISHER (173 cas de 1954 à 1968), KREBS et KAPPLER (63 cas de 1957 à 1967). En Grande-Bretagne par MARKS (81 cas de 1955 à 1964), NASSAU (22 cas de 1961 à 1966) et LEFFORD (14 cas en 1966). En Hollande par VAN JOOST (76 cas de 1956 à 1964). En Belgique par MILLET, par PATTYN KORSAK. En Suisse par HANDUROY. En Suède par ENBAECK. En Finlande par VIRTATEN. En Italie par DADDI et par LUECHESI. En Hongrie par KUBIN. En tchécoslovaquie par OSTRY.

En France, 59 cas de Mycobactériose respiratoire dans la seule région du Nord (Lille) ont été observées de 1961 à 1970 par TACQUET. A Lyon, de 1956 à 1961, VIALLIER et Coll, ont isolé des mycobactéries atypiques chez 29 malades.

En ce qui concerne, le MYCOBACTERIUM XENOPEI, à l'Institut Pasteur de Paris, où l'observation princeps a été faite par Monsieur BOISVERT en 1960, 796 souches d'"atypiques" ; 124 MYCOBACTERIUM XENOPEI ont été identifiés dont 55 provenaient de laboratoires de la Région Parisienne, 4 de Savoie (TOBE, BOYE), un d'alsace, 1 de Lille et 63 du Centre Hospitalier du Havre (J. LIAUDET). De ce même laboratoire du Havre entre 1960 et 1969, 558 souches de MYCOBACTERIUM XENOPEI ont été isolées, constituant une véritable endémie.

En Angleterre, MARKS de 1960 à 1968 a isolé 114 souches de MYCOBACTERIUM XENOPEI principalement dans le Sud et le Pays de Galles ; et BECK 12 sur 51 isolements d'"atypiques". En Belgique, MILLET, KORSAK et HENNEBERT identifient 30 MYCOBACTERIUM XENOPEI sur 113 atypiques et PATTYN 7. MYCOBACTERIUM XENOPEI a été identifié en Allemagne par SCHROEDER. Cette Mycobacté-iose est rare aux Etats-Unis, et a d'abord été reconnue par DOYLE et FIELDS sur le littoral, ensuite dans l'intérieur.

C'est dire que la réalité de l'espèce XENOPEI est certaine et tous ces chiffres, certes insuffisants, permettent cependant de souligner la remarquable diffusion de cette espèce. Ceci évoque des conditions clima-

tiques particulières, mais aussi des foyers endémiques avec transmission du milieu naturel aux êtres vivants, par échange dans les deux sens ; le réservoir pouvant être tout à tour, le milieu naturel pour les formes de résistance et la zoosphère pour l'entretien et la multiplication des souches ; ainsi que leur dissémination : à ce sujet, les travaux de l'Ecole Vétérinaire de Lyon (Pr JOUBERT, Pr VALETTE) mettent en lumière les problèmes communs aux médecins et aux vétérinaires, sur les mycobactérioses ; zoonoses d'avenir.

La souillure de laboratoire étant exclue, certains pensent que l'infection chez l'homme est très probablement accidentelle et provient du contact avec les animaux.

Dans une enquête allergologique régionale du Havre, DESBORDES et FOUYE ont montré en 1971 que l'index de sensibilité de la population à la sensitine MYCOBACTERIENNE XENOPEI était de 15 %.

Parallèlement, la découverte de MYCOBACTERIUM XENOPEI dans les fientes d'oiseaux de mer, conduisait à rechercher, si, les citadins vivant en bord de mer, et les campagnards vivant plus loin des côtes avaient le même index de sensibilité. Il est apparu que les campagnards avaient un indice plus faible que les citadins (11,5 % contre 19,1 %). Ainsi, l'hypothèse qu'un réservoir de MYCOBACTERIUM XENOPEI est constitué par certains oiseaux (de mer notamment), peut être avancée et ferait alors de cette mycobactériose une anthropozoonose.

Tout ceci pour affirmer que les critères de pathogénicité clinique de l'infection pulmonaire à MYCOBACTERIUM XENOPEI, doivent être très stricts, tant les problèmes soulevés par l'épidémiologie de cette maladie restent importants.

DISCUSSION

ESQUISSE NOSOGRAPHIQUE

CLINIQUE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'étonnante diffusion des mycobactéries "atypiques", dans l monde naturel, chez les animaux et chez l'homme, même en dehors de toute manifestation pathologique, doit inciter à la plus grande vigilance, dans l'affir mation du diagnostic de Mycobactériose. Par définition, ce diagnostic ne peut être que bactériologique. Mais il doit être étayé par de rigoureux arguments d laboratoire et par une indispensable corrélation des constatations bactériolo- giques et des faits cliniques, biologiques ou radiologiques.

Très différentes dans leur fréquence, leur mode d'expressio leurs aspects bactériologiques et leurs modalités thérapeutiques, les mycobac- téries humaines ont une prédilection pour six localisations : Pulmonaire, ganglionnaire, cutanée, osseuse, génito-urinaire (une seule obse vation publiée par ENGBAECK en 1967 et due à MYCOBACTERIUM XENOPEI) et généralisée.

Bien entendu, nous insisterons ici, sur les infections pulmo- naires humaines dues à MYCOBACTERIUM XENOPEI.

CONDITIONS D'APPARITION

a) Répartition géographique.

Les infections pulmonaires à MYCOBACTERIUM XENOPEI ne surviennent actuellement tout au moins, qu'en certains pays et en certains lieu Nous avons vu qu'aux Etats-Unis, l'infection pulmonaire à MYCOBACTERIUM XENOPEI est exceptionnelle. En Grande-Bretagne, tous les cas cliniques furent découverts soit à Londres, soit dans les villes cotières du Sud-Est de l'Angleterre et du Pays de Galles. En France, MYCOBACTERIUM XENOPE n'est signalé que dans quelques régions : Paris et le Havre, essenti llement Finalement, l'incidence des infections à mycobactéries atypiques en clinique pneumo-phtysiologique varie considérablement d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre.

b) Terrain individuel.

Elles peuvent survenir à tout âge, dans les deux sexes, mais affectent principalement l'homme (73 à 100 % des cas selon les statistiques) agé de plus de 50 ans (39 à 40 % des cas selon les statistiques). Les deux sujets de nos observations avaient respectivement 58 et 65 ans.

Dans près de 85 % des cas, il existe des antécédents de tuberculose pulmonaire, de bronchite chronique, d'emphysème pulmonaire, d'infections des voies aériennes supérieures et d'empoussièrage. La malade

.../...

de l'observation A avait des antécédents tuberculeux et, Madame P... de l'observation B était traitée depuis longtemps pour bronchite chronique et emphysème.

L'infection pulmonaire à MYCOBACTERIUM XENOPEI se développe avec une particulière prédilection chez le mineur de charbon pneumoconiotique ; l'intrication des lésions silicotiques et de tuberculose "atypique" contribuant à assombrir le pronostic déjà compromis par l'installation d'une fibrose pulmonaire progressive.

D'autre part, le MYCOBACTERIUM XENOPEI bénéficie d'un site privilégié pusqu'il surinfecte une ancienne caverne tuberculeuse, étant alors à l'abri de toute réaction ou tentative de réaction immunologique de la part de l'hôte.

Enfin, la notion d'un séjour en Afrique est souvent noté par THIBIER et, de fait, nos deux malades avaient séjourné en Afrique.

SIGNES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

Les circonstacnes de découverte sont celles de la classique maladie tuberculeuse (troubles généraux ou fonctionnels, dépistage radiographique). Mais, les hémophtysies seraient fréquemment observées. Chez le mineur de charbon des mélanoptysies sont parfois révèlatrices de l'infection. Nos deux malades ont été hospitalisés pour des signes cliniques et radiologiques évoquant une tuberculose ; surtout pour Monsieur P..., malade de l'observation A.

Il faut signaler que dans une étude faite par Monsieur BOISVERT, cinq fois sur 7, il a été retrouvé une polynucléose neutrophile initiale aux alentours de 12 500 globules blancs. Or, la proportion des hyperleucocytoses en cas de tuberculose ne dépasse pas 8 %. Ce signe s'il est confirmé peut donc fournir une orientation diagnostique précoce.

Un début insidieux fréquent, un contraste entre un état général a peu près conservé, et les images radiologiques souvent impressionnantes, sont à souligner. Ces dernières ressemblent de très près à celles de la tuberculose. L'image radiologique initiale est faite de cavité avec parenchyme péri-cavitaire très peu ou pas envahi ; avec un aspect aérolaire, ayant une allure de bulles, de zone emphysémateuse. Il existe une participation pleurale constante avec un axe broncho vasculaire de drainage très souligné. Cependant, aucun critère radiologique ne permet de distinguer tuberculose et mycobactériose pulmonaire ; l'habituelle finesse des parois cavitaires, la discrétion des lésions rétractiles, signalées par quelques auteurs, ne permettent aucune orientation diagnostique.

SIGNES BACTERIOLOGIQUES

Ce sont les seuls qui permettent de porter le diagnostic exact.

- Le meilleur critère diagnostic consiste en l'isolement répété (à 4 reprises au moins, selon TEYSSIER, ROCHER, RUFFINO et LESOBRE) de MYCOBACTERIUM XENOPEI ; à l'exclusion de tout bacille tuberculeux humain ou bovin, chez un malade accusant des signes notoires d'infection bacillaire. La découverte du germe dans le liquide de tubage gastrique, serait un argument de moindre poids ; que sa découverte dans les crachats. Rigoureux à l'extrême, ce critère diagnostic, définit les mycobactérioses pures à MYCOBACTERIUM XENOPEI, avec lésions anatomiques "ouvertes". Signalons cependant, l'existence d'infections mycobactériennes mixtes à bacilles "typiques" et "atypiques.

- Il faut obtenir à partir de chaque échantillon ensemencé des colonies nombreuses (plus de 100 pour YAMAMOTO et Coll).

- Lorsque le malade est opéré, il faut f ire la preuve que le germe XENOPEI, est bien présent dans les lésions de la pièce d'exérèse. C'était le cas pour le malade de l'observation A où la pièce d'exérèse a donné culture posit ive après 56 jours d'étuve à 37° C, avec $\pm$ 20 colonies de MYCOBACTERIUM XENOPEI par tube.

- Enfin, il ne faut jamais trouver ni Mycobactérium Tuberculosis, ni Mycobactérium Bovis que ce soit dans l'expectoration ou la pièce d'exérèse.

SIGNES FOURNIS PAR L'INTRA-DERMO-REACTION AUX SENSITINES SPECIFIQUES

Les I.D.R. donnent généralement à dose égale d'antigène, des réponses plus fortes à la sensitine de MYCOBACTERIUM XENOPEI qu'aux sensitines des autres mycobactéries atypiques, et plus fortes qu'à la tuberculine ordinaire. Cependant, la réaction cutanée prédominante à une sensitine mycobactérienne, par rapport à la tuberculine, paraît signifier l'infestation de l'organisme par le germe correspondant, mais non la responsabilité obligatoire du germe dans l'affection observée. La malade de notre observation B, avait à la 72ème heure, une réaction cutanée à la sensitine XENOPEI, faite d'un érythème de 2 cm de diamètre, sans induration en opposition avec une réaction témoin à la tuberculine négative.

.../...

EVOLUTION - PRONOSTIC

Les mycobactérioses pulmonaires à MYCOBACTERIUM XENOPEI, sans traitement adapté, sont fréquemment chroniques, volontiers invalidantes sur le plan fonctionnel respiratoire et peuvent aboutir à la mort, en quelques mois ou années, notamment chez les pneumoconiotiques.

PREVENTION EVENTUELLE ET TRAITEMENT

Les malades atteints de pneumopathies à MYCOBACTERIUM XENOPEI, peuvent-ils contaminer les personnes de leur entourage, tuberculeux ou non, allergiques ou non à la tuberculine ? Doivent-ils être isolés ? Il est, dans l'état actuel de nos connaissances, difficile de répondre à cette question. C'est sans doute, parce que les expectorations sont rarement très riches en MYCOBACTERIUM XENOPEI, que les risques de contagion sont faibles, bien que deux foyers endémiques ont été signalés, l'un au Havre, l'autre dans un Hôpital Londonien.

Sur le plan thérapeutique, le choix des médicaments est fondamental en raison de la faible sensibilité naturelle des souches de MYCOBACTERIUM XENOPEI, à la pluspart des drogues antituberculeuses.

Cependant, dans la majorité des cas, il faut commencer, en attendant les résultats de l'antibiogramme, un traitement en ordonnant : Streptomycine ou Kanamycine en association avec l'Ethionamide, la Cyclosérine et peut-être l'Erythromycine. Malheureusement, la persistance des lésions radiologiques impose dans la plus part des cas, le recours à la chirurgie d'exérèse.

Aussi, en matière de mycobactériose pulmonaire, l'acte chirurgical demeure-t-il finalement, une excellente solution thérapeutique qui ne doit pas être abusivement différée. L'aggravation ou l'absence d'involution des anomalies radiologiques et la persistance d'une expectoration bacillifère, après six mois d'un traitement médical bien conduit, justifient pleinement l'indication du traitement chirurgical, si l'état général et la fonction ventilatoire du malade le permettent.

CONSIDERATIONS MEDICO-LEGALES

Par leur fréquence (72 % des cas de mycobactérioses du Nord de la France, traversée par son bassin minier), par leur habituelle sévérité

.../...

et surtout par l'évidente aggravation du processus infectieux par les particules minérales (fait démontré expérimentalement à l'Institut Pasteur de Lille et au Centre d'Etudes et de Recherches des Charbonnages de France) ; les pneumoconioses MYCOBACTERIENNES à XENOPEI, justifient la reconnaissance des avantages légaux attribués aux mineurs de charbon en cas de complication mycobactérienne de la maladie professionnelle.

CONCLUSIONS

Autrefois réunis dans le groupe vaste et imprécis des Mycobactéries dites atypiques, parce que distinctes des bacilles tuberculeux humains ou bovins et du bacille de la lèpre, les germes respnsables des Mycobactérioses humaines, sont actuellement classés en espèces parfaitement individualisées ; parmi lesquelles Mycobactérium Kansasii, Avium, Intracellulare, Gordonar, Scrofulaceum et MYCOBACTERIUM XENOPEI, s'avèrent susceptibles de provoquer chez l'homme des infections.

L'objet de ce travail concerne précisément les infections pulmonaires atypiques à MYCOBACTERIUM XENOPEI, à propos de deux nouvelles observations.

Si nous comparons ces dernières, aux observations déjà publiées, un certain nombre de similitudes peuvent être constatées :

Antécédents tuberculeux anciens et pneumothorax thérapeutique dans un cas ;

Lésions de bronchite chronique avec emphysème dans l'autre ;

Lésions excavées du sommet gauche ;

Symptomatologie insidieuse ;

Sans grande atteinte de l'état général ;

Séjour en Afrique.

MYCOBACTERIUM XENOPEI détermine donc chez l'homme adulte, d'âge moyen 40 ans, rarement chez l'enfant, des affections pulmonaires évoquant une pleuro-pneumopathie tuberculeuse chronique, tant clinique que radiologique : (avec images généralement aériques siègeant aux sommets et plus souvent à gauche qu'à droite, avec réactions périphériques de sclérose).

Le plus souvent, il existe des antécédents de tuberculose pulmonaire ancienne et parfois de bronchite chronique.

L'intra-dermo-réaction donne souvent une réaction plus forte avec la sensitine de MYCOBACTERIUM XENOPEI qu'à la tuberculine.

Les critères de pathogénécité doivent être rigoureusement observés (car le germe est souvent saprophyte). En particulier, la découverte à plusieurs reprises, chez un même malade d'une souche MYCOBACTERIUM XENOPEI : bacille long et fin à morphologie caractéristique; formant de petites colonies lisses et jaunes, scotochromogènes, dont la croissance est lente

.../...

(3 mois) ; ce qui impose de garder suffisamment longtemps les milieux de culture, si on ne veut pas passer à coté du diagnostic bactériologique, qui seul permet la certitude.

Le diagnostic porté, il impose un traitement médical anti-bacillaire intensif, guidé par les données de l'antibiogramme et en tout cas , comportant Kanamycine ou Streptomycine, Cyclosérine, Ethionamide et peut-être Erythromycine. Mais la persistance habituelle des lésions radiologiques, impose souvent le recours à l'exérèse chirurgicale qui permet alors de vérifier que l'aspect histologique est entièrement comparable à celui des lésions tuberculeuses pulmonaires secondaires au Bacille de Koch.

Tout donc, en cette matière, appelle le bactériologiste, le clinicien et l'épidémiologiste à la vigilance. Les Mycobactérioses pulmonaires atypiques sont probablement dues à des germes de relais qui en font des maladies d'avenir.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

BIBLIOGRAPHIE

1 - BECK A. et AL.
Mycobactérium Xenopei.
A study of sixteen strains - Tubercle. Janvier 1968/49/26-34.

2 - BRETEY J., BOISVERT H.
Mycobactérium Xenopei : Agent d' affections pulmonaires et "contaminant".
Rev. de Tub. et Pneum. Tome 33, 1969/3/337-348.

3 - CEVEY M.
Contribution à 1' étude des mycobactéries.
Thèse de Médecine - LAUSANNE, 1953.

4 - DEMAY D.
Contribution à 1' étude des caractères antigéniques des mycobactéries atypiques.
Thèse de Médecine - LYON, 1962.

5 - DESBORDES J., FOUYE G.
Enquête allergologique sur les mycobactéries (difficultés, premiers résultats). Enquête motivée par la découverte de 558 souches de Mycobactérium Xenopei en 10 ans, à 1' Hôpital du Havre.
Etude entre 1967 et 1970 des réponses à 551 testogrammes comportant la comparaison entre la tuberculine humaine et les sensitines de Mycobactérium Avium, Intracellulare, Kansasii, Scrofulacreum et Mycobactérium Xenopei. Centre Médical 76 - LE HAVRE 1971.

6 - DEVULDER et TACQUET
Institut Pasteur - LILLE 1972
Les Mycobactérioses.

7 - DOYLE W.M., EVANDER Le and GRUFF
Pulmonary deseases caused by Mycobacterium Xenopei.
Amer. Rev. of Resp. Diseases, 1970/97/919-922.

8 - ENGBAECK, H.C., VERGMANN B., BAESST and WILL D.W.
Mycobacterium Xenopei, a bacteriological study of Mycobacterium Xenopei including case report of Danish Patient.
Acta Path. Microbial Scandinavika 1967/69/576-594.

9 - GUNNELS J.J., and BATES JH.
Characterization and mycobacteriophage typing systeme (Mycobacterium Xenopei).
Ann. Rev. of Resp. Diseases. 1972/105/388-392.

10 - JARNAGIN J.L., RICHARDS W.D., MUHM R.L., ELLIS E.M.
The isolation of Mycobacterium Xenopei from granulation lesion in swine.
Amer. Rev. of Resp. Diseases U.S.A. 1971/104/5/763-765.

11 - LANGE
Pneumopathies à Mycobactérium Xenopei.
Travail du Service Pneumologique de l' Hôpital Beaujon (Pr. LESOBRE). Thèse de Médecine, Paris 12 - Créteil n°5, 1970 - 90973.

12 - LELIEUR
Etude d'une invasion hospitalière de Mycobactérium Xenopei à propos de 300 observations cliniques.
Thèse de Médecine n° 541 - Paris 1968.

13 - MARKS et RICHARDS M.
Monthl. Bull. Miniter Health.
Lab. Surv. 21/1962/200.

14 - MARKS S., SCHAWABACHER H.
Infection due to Mycobacterium Xenopei.
Brit. Med. Journal. 1965/1 - 32.

15 - MOREAU JP
Contribution à 1' étude des affections pulmonaires à Mycobactériums atypiques.
Thèse de Médecine - Paris, 1968.

16 - MYCOBACTERIUM XENOPEI.
Beschereibung und Unterscheiding von M. Avium und M. Scrofulaceum. (M. Xenopei description et diagnostic différentiel avec M. Avium et M. Scrofulacéum).
Praxis de Pneumologie DTSH. 24/10/621-9. 1970.

17 - PATTYN and PORTAELS
Bewehrte Methoden in der Mikrobiologie
Received May 5, 1971. Zbl. Baht. Hyg. -1, Abt, Org. A/219/114/140

18 - ROUQUES
Les infections pulmonaires dues aux Mycobactéries atypiques.
A propos d'un cas Français causé par Mycobactérium Xenopei.
Thèse de Médecine Paris 1966/n°798.

19 - SIBUE M.
A propos d'un cas de Mycobactériose pulmonaire atypique due au Mycobactérium Xenopei.
Thèse de Médecine Paris, 1970.

20 - TEYSSIER L.R., ROCHER J., RUFFINO et LESOBRE R.
Pneumopathies à Mycobactérium Xenopei.
Ann. Méd. Int. 1970/121/505-517.

21 - THIBIER, VIVIEN, LE PEUPLE.
Sept cas de pleuro-pneumopathies à Mycobactérium Xenopei.
Rev. Tub. et Pneumo. 1970/34/5/623-625 et 629-632.

22 - To be F.M. GALLONEDEC C., BRETEY Y., BOISVERT H., BROCARD H.
A propos de pneumopathie à Mycobactérium Xenopei.
Rev. Tub. et Pneumo. 1966/30/447-448.

23 - VIALLIER J., HOPITAL , J. COURMONT, BENITE P.
Valeur sémiologique de l'isolement de Mycobactéries atypiques dans les produits pathologiques humains. Epidémies et endémies des Mycobactérioses.
Journal de Médecine 1972/53/1222/137-140, 143-144, 147-150, LYON

24 - WEISZFELLER S.G.
Mycobactéries atypiques.
Budapest Academica Kiado 1969.